



てんかん患者におけるトピラマートによる体重減少の予測因子に関する研究

著者	岩城 弘隆
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第17909号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00123807

博士論文

てんかん患者におけるトピラマートによる体重減少の予測因子に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

機能医科学講座てんかん学分野

岩城弘隆

目次

1 要旨	5
2 研究背景	7
2.1 抗てんかん薬の慢性期の副作用	7
2.2 トピラマート (topiramate: TPM) について	8
2.3 TPM による体重減少の予測因子について	9
2.4 知的障害と抗てんかん薬による体重変化	10
2.5 これまでの研究の問題点について	10
3 研究目的	12
4 研究方法	14
4.1 研究デザイン	14
4.2 対象症例	14
4.3 標準プロトコールの承認と登録	15
4.4 調査項目	15
4.5 てんかん症候群分類	15
4.6 Intelligence Quotient (IQ)の測定方法および知的障害の分類	16
4.7 主要評価項目および評価方法	16

4.8 発作抑制効果の評価について	17
4.8 統計解析	17
5 研究結果	19
5.1 患者背景	19
5.2 TPM 開始後の経過	19
5.3 1 ヶ月の体重減少とその後の体重減少の相関関係	20
5.4 各知的障害別の体重・BMI 変化	20
5.5 TPM の発作抑制効果	21
5.6 TPM の体重減少の予測因子	22
6 考察	24
6.1 結果まとめ	24
6.2 TPM による体重減少と知的障害の程度が関連する原因について	24
6.2.1 患者の食事摂取量に対する介護者の関与	25
6.2.2 患者の活動性による影響	25
6.3 TPM の用量と体重減少の関連	26
6.4 体重を変化させる他の抗てんかん薬を併用することの影響	26
6.5 TPM 開始 1 ヶ月後の体重を測定する意義	27

6.6 TPM の発作抑制効果と体重減少との関連	27
6.7 本研究の限界	28
7 今後の研究の発展性	30
8 結論	32
9 謝辞	33
10 参考文献	35
11 図	42
12 表	46

1 要旨

第2世代の抗てんかん薬であるトピラマート (topiramate: TPM) の長期服用に伴う副作用として体重減少がある。体重減少は投与を開始して半年ほどで顕在化するとされており、投与前の予測や投与後早期の発見が難しい。これまでに投与前の body mass index (BMI) が高いと体重減少が出現しやすくなることが報告されているが、その他の予測因子は明らかでない。バルプロ酸による体重増加はよく知られており、知的障害を有するてんかん患者で出現しやすいことが報告されている。しかし、TPM を含めた抗てんかん薬による体重減少と知的障害の関係については報告がない。知的障害の有無と体重変化の関係を知ることは、体重減少の予測とその対策のための知見となりうる。本研究では、TPM による体重減少が知的障害の程度と関係するか否かを前方視的に調査した。副次的解析として TPM による体重減少のその他の予測因子や TPM による体重減少と発作抑制の関連についても調査した。

本研究はオープン試験で、18 ヶ月間 TPM の内服を継続したてんかん患者 78 例（女性 35 例、18～70 歳）を対象とした。TPM の内服開始前に全患者の Intelligence Quotient (IQ) を検査し、IQ 50 以上の群（知的障害なしあるいは軽度知的障害）と IQ 50 未満の群（中等度知的障害から最重度知的障害）の 2 群に分けた。TPM の内服開始時、およびその 1, 6, 12 および 18 ヶ月後に体重を測定し、その変化量を主要評価

項目とした。TPM 開始時に、患者と介護者の両方に対して TPM 内服により体重減少がみられる可能性があることが伝えられている。

体重は TPM 開始前に比べ、6 ヶ月後、12 ヶ月後と有意に減少したが、その後 18 ヶ月後までの間は有意な変化を示さなかった。6、12 および 18 ヶ月後における体重減少は、IQ 50 以上の群の方が IQ 50 未満の群よりも有意に大きかった。18 ヶ月後の体重減少は重回帰分析の結果、知的障害の程度 ($\beta = 0.274, p = 0.011$) および TPM 開始時の BMI ($\beta = -0.332, p = 0.002$) と相関していた。また単回帰分析の結果、6、12、18 ヶ月後の体重減少の程度がいずれも 1 ヶ月後の体重減少の程度と正の相関を示した。18 ヶ月後には、50.0%の患者で 50%以上発作が減少していたが、発作抑制と体重減少に相関はなかった。

本研究により、TPM 内服に伴う体重減少が TPM 開始時の BMI だけでなく、知的障害の程度によって異なることが示され、知的障害が重い患者では TPM を内服しても体重が維持される傾向が認められた。TPM による体重減少は、介護者の食事調整および低活動性によって弱まる可能性が示唆された。また TPM 開始 1 ヶ月後の体重減少により、その後の体重減少を予測し得ることも明らかになった。TPM による体重減少は、TPM の用量やバルプロ酸やゾニサミドなど体重変化を来す可能性のある抗てんかん薬の併用、発作抑制効果とは関連しないことも示された。

2 研究背景

2.1 抗てんかん薬の慢性期の副作用

てんかんは、「てんかん発作を生じさせる持続的な病態と、それによる神経生物学的、認知的、心理学的、および社会的な帰結を特徴とする」疾患と定義されている。¹ 有病率は約 1 % とされ、現在、国内に約 100 万人の患者がいると推定されている。² てんかんの代表的な治療は抗てんかん薬による薬剤治療である。正しい診断と治療によって、約 7 割の患者で発作が完全に抑制され、^{3,4} 通常の日常生活、就学、就労、運転が可能になる。

抗てんかん薬の副作用は、アレルギーの機序が関与する薬剤に対する特異体質による急性初期反応、用量依存性の神経系への抑制作用、長期服用時にみられる慢性期副作用に大別される。慢性期副作用には体重変化、多毛・脱毛、尿路結石、小脳萎縮、歯肉増殖などの抗てんかん薬長期内服に伴う副作用であり、治療初期には把握と予測が難しい。⁵

抗てんかん薬によるてんかん発作の治療は対症療法であり、患者は長期にわたる服薬の負担が強られる。てんかん発作の頻度は生活の質（quality of life: QOL）に関しない一方、薬剤の副作用が患者の QOL を損なうことが報告されており、⁵ 抗てんかん薬による副作用の同定には、副作用の有無を積極的に確認しながらてんかん診療

にあたることの重要性が強調されてきている。近年、発作抑制に加えて QOL にも配慮した薬物治療の流れができつつあり、治療初期には把握しにくい抗てんかん薬の慢性期副作用を出来るだけ早期に予測することが求められている。

2.2 トピラマート (topiramate: TPM) について

TPM は第 2 世代の抗てんかん薬の一つで、2007 年より本邦で認可されている。成人難治部分てんかんに対して TPM を付加投与した国内のランダム化比較試験では、TPM 群の発作減少率がプラセボ群に比べ有意に高く、特に二次性全般化発作の減少率が高かった。⁶ この結果から「他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」に用いる薬剤として我が国で承認された。メタアナリシスによると、TPM は第 2, 3 世代の抗てんかん薬の中でも発作抑制効果が強い一方、副作用による中断率が高いことが示唆されている。⁷

TPM は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性 L 型カルシウムチャネル抑制作用、alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) / カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、 γ (gamma)-aminobutyric acid (GABA) 存在下における GABA_A 受容体機能増強作用、および炭酸脱水酵素阻害作用

等, 多彩な作用機序を有しており,⁸ 多様な発作型に有効であることが知られている。⁶

TPM の副作用は傾眠, 倦怠, 乏汗症, 認知機能障害, 食欲低下, 体重減少などが指摘されている。⁹ このうち, 体重減少は比較的多く認められる副作用である。¹⁰⁻¹² 成人では開始後 3 ヶ月で 82% の症例に体重減少を認めたという報告もある。¹³

TPM による体重減少のメカニズムはこれまでのところ正確には分かっていないが, これまでの研究にて想定されるメカニズムについて図 1 に示した¹⁴⁾。臨床的には食欲低下が起こることが多くの研究で指摘されているが¹⁰⁻¹³, それ以外にも動物実験レベルではエネルギー消費効率の低下¹⁵や adiponectin や leptin といったホルモンによる影響が想定されている。^{16, 17}

TPM は海外では肥満患者に対して減量目的で使用されることがあり,¹⁸⁻²⁰ アメリカでは 2012 年に体重減少の薬剤としてフェンタルミンと併用することが認められている。TPM は肥満のあるてんかん患者にとっては適切な選択肢となり得る。^{21, 22} しかし, TPM による予期せぬ体重減少はてんかん治療の妨げになるだけでなく, 栄養障害や時に拒食, 無食欲および大食症候群など重大な問題を引き起こす恐れがあり注意が必要である。²³

2.3 TPM による体重減少の予測因子について

これまでに TPM 投与開始時の BMI 高値が TPM による体重減少の予測因子となり得ることが報告されている。すなわち BMI が高い患者ほど大きく体重が減少する傾向が示されている。^{13, 24, 25} TPM 投与量が体重減少と相関するか否かについては統一した見解が得られていない²³⁻²⁷。投与開始時の BMI 以外に, TPM による体重減少の予測因子はこれまで明らかにされていない。

また体重減少は投与後 6 ヶ月以内に顕在化すると言われ, 3 ヶ月時点で体重減少の傾向がみられると、6 ヶ月以降に体重減少が進行して明らかになることが知られている。¹³ 体重減少を事前に察知し対策を立てる意味でも、より早期の体重減少からその後の体重減少が予測できないか検討する必要がある。

2.4 知的障害と抗てんかん薬による体重変化

知的障害には種々の健康上のリスクが伴うが、知的障害のある人はない人に比べて肥満になる傾向がある。^{28, 29} てんかん患者に対しバルプロ酸ナトリウムなどの抗てんかん薬を用いる場合、知的障害が薬剤誘発性の過体重状態の危険因子となる。³⁰ しかし, TPM やゾニサミドなどの抗てんかん薬による体重減少に知的障害が影響するか否かの報告はこれまでにない。

2.5 これまでの研究の問題点について

TPM による体重減少に関する既報告は、減量目的で使用した研究¹⁸⁻²⁰とてんかん発作抑制のために使用した研究¹²⁻¹³の2つに大別された。減量目的で使用した研究の多くは3～6ヶ月、長くても1年の観察研究であり、^{13, 25} 体重減少を長期間、慢性期の副作用と捉えた場合には十分な観察期間とは言えない。

てんかん発作抑制のために使用した研究、すなわちてんかん患者を対象とした研究に関しては、TPM による体重減少と発作抑制効果の関係について検討した報告がない。

また、TPM による体重減少と知的障害の関係に言及した報告はなく、体重減少に対する対処・介入に言及した報告もない。これまでの研究はTPM 開始し約3ヶ月後からの体重減少には注目しているが、より早期の体重減少がその後の体重減少を予測し得るか否かの検討はなされていない。

3 研究目的

上述の研究背景および外来での臨床経験から「TPM による体重減少は知的障害のレベルにより異なる」という仮説を立てた。TPM を内服しているてんかん患者の体重減少を知的障害のレベルが異なる群間で比較し、知的障害のレベルが TPM による体重減少の予測因子となり得るか否かを明らかにすることを研究目的とした。本仮説を立証するためには、一定数以上のてんかん患者を前向きに追跡する必要があると考えた。

本研究では、対象をてんかん患者に限定し、事前に全患者に知能検査を行い、その上で TPM による体重減少と知的障害の違いを見出すことを目的とした。TPM は本邦ではてんかん患者の発作抑制のみの使用であり、対象をてんかん患者に限定することは適切であると考えた。体重減少は慢性期副作用であることを考慮し、18 ヶ月の観察期間を設定し、体重変化の動きを知るために 1, 6, 12 ヶ月にも体重変化について調査を行った。また、これまでの報告から、BMI や TPM 投与量、他抗てんかん薬（バルプロ酸やゾニサミド）なども TPM の体重減少に影響を与える可能性を考え、体重減少との関係について分析を行った。発作と体重減少の関係を明確化するため、発作減少率についても調査を行い、体重減少との関係について分析を行った。

TPM の体重減少は慢性期副作用で、発作に有用と判明ししばらくした後に中止に追

い込まれてしまう症例もある。TPM の体重減少が知的障害によって有意な違いがあるかどうかを解明することは、TPM をてんかん患者で使用する際の体重減少の予想およびリスク管理に有益である。また本研究から、TPM の体重減少に対して何かしらの介入の有効性についての知見が得られる可能性がある。

4 研究方法

4.1 研究デザイン

本研究は単一施設によるオープン試験である。2013年7月から2015年7月までに、湊病院北東北てんかんセンター（青森県八戸市）の外来にて、てんかん発作の抑制のために TPM を開始し、18 ヶ月間内服を継続した症例を調査候補とした。

4.2 対象症例

参入基準は、1) 調査開始前までに1剤以上の抗てんかん薬を投与されたものの十分な発作抑制効果が得られていない、2) TPM 投与前の2 ヶ月間に平均で月に1回以上発作を繰り返している、3) 18歳以上、のてんかん患者を対象とした。これら症例にてんかん発作の抑制のため TPM を追加併用した。TPM は症例に応じて錠剤もしくは、粉剤で投与し、1日投与量 50mg を分1もしくは分2で開始した。症状に応じて2週間以上かけ 50mg ずつ増量し、増量後は分2で継続し、600mg を最大量とした。

TPM 開始時の対象の体重は 35～120kg の範囲であり、全ての症例で少なくとも1つの抗てんかん薬を内服していた。除外基準は、1) 投与前および観察期間中に妊娠、2) 四肢欠損、3) 投与前6ヶ月以内に幻覚妄想などの精神病症状または気分障害により抗精神病薬、抗うつ薬または気分安定薬を使用、4) 経管栄養、5) 摂食障害や内分泌、代

謝性、肝臓および腎臓疾患等など体重に変化を及ぼす疾患の合併、である。除外基準を適用した後、合計 108 人の患者(女性 53 人, 18～70 歳) を研究対象とした。

4.3 標準プロトコールの承認と登録

世界医師会が提唱するヘルシンキ宣言に則り本研究の計画を作成し順守した、作成した標準プロトコールは湊病院の倫理委員会で承認され、登録された。

プライバシー保護に関する声明を含むインフォームドコンセントは、本研究に入る前に各患者およびその介護者から書面で入手した。またそれぞれの患者およびその介護者に対して、TPM 導入に際し、体重減少の可能性があることが伝えられている。

4.4 調査項目

TPM 導入の前に、患者背景、性別、TPM 開始時の年齢、てんかん発症年齢、罹患期間、開始時体重、身長、TPM 開始時の BMI、てんかん症候群、TPM 開始時までに使用した抗てんかん薬数、併用抗てんかん薬について確認を行った。

4.5 てんかん症候群分類

各患者のてんかん症候群は、International League Against Epilepsy のガイドライン

に従って、特発性全般てんかん、特発性部分てんかん、症候性全般てんかん、症候性部分てんかんのいずれかに診断を行った³¹⁾。

4.6 Intelligence Quotient (IQ)の測定方法および知的障害の分類

TPM 投与前の IQ をウェクスラー知能検査 WAIS の改訂第 3 版 (WAIS-III) または鈴木ビネー式知能検査によって評価した。評価された IQ を元に、米国精神医学会が作成する精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5) の基準によって、4 つの知的障害の群に分類を行った。IQ 50 以上を知的障害なし・軽度知的障害, IQ 35～49 を中等度知的障害, IQ 20～34 を重度知的障害, IQ 19 未満を最重度知的障害とした。上記基準により 4 つの分類に分けた後、解析のため患者を知的障害なし・軽度精神遅滞を含む IQ50 以上と、中等度から最重度の精神遅滞群を含む IQ50 未満の 2 群に分けた。なお、軽度知的障害の患者は 8 名と数が少ないことと体重変化が知的障害なしとほぼ同じ変化をしたことから、本研究では同一群として扱った。

4.7 主要評価項目および評価方法

主要評価項目は、TPM 開始時から 1, 6, 12 および 18 ヶ月時点での体重変化と設定し、

それらは 1, 6, 12 および 18 ヶ月の体重から TPM 開始時の体重 (kg) を差し引いた体重として算出した。体重については外来にて TPM 開始時と同じ時間帯で測定するとともに、患者および介護者に変化量も含めた情報を提供している。副次評価項目は BMI 変化で、 $\text{体重} \div \text{身長}^2$ として計算を行い、1, 6, 12 および 18 ヶ月の BMI から TPM 投与開始時の BMI を差し引き算出した。

4.7 発作抑制効果の評価

18 ヶ月の時点で TPM の有効性を評価し、これまでの研究で多く用いられている「50%レスポonderレート（発作回数が観察期間と比べて 50%以上改善した症例の割合）」を基準に分類を行った。発作発作が消失した場合を“発作消失”，50%以上の発作頻度減少を“有効”，25%以上 50%未満の発作頻度減少を“やや有効”，25%未満の発作頻度減少を“変化なし”として判定した。複数の発作を有する症例では、各発作頻度を合計し、効果を評価した。副作用の出現、もしくは TPM の有効性が評価できるまでは他の抗てんかん薬は変更しないことを原則とした。

4.8 統計解析

記述結果は平均 \pm 標準偏差，もしくは n (%) で記載をした。各被験者における反復

測定間の差異（体重変化など）の有意性はウィルコクソンの符号順位検定で評価し、パラメータ間の相関はスピアマンの相関試験で評価した。性別およびてんかん症候群の差はマン・ホイットニーの U 検定を用いて比較した。

6, 12, 18 ヶ月の体重減少と 1 ヶ月の体重減少の相関を見るために単回帰分析を行った。また、TPM の発作抑制の予測因子同定のため、患者の背景因子を元にロジスティック回帰分析を行った。

TPM 誘発性体重減少の臨床的要因の同定には、単回帰分析で $p < 0.05$ の説明変数を多変数モデルに含め、重回帰分析を実施した。

データは、Statistical Package for Social Science (SPSS) バージョン 23 を用いて処理し、 $p < 0.05$ を有意と判定した。

5 研究結果

5.1 患者背景

調査期間中に TPM を開始した 108 例のてんかん患者のうち、78 例が 18 ヶ月の治療を終了し分析を行った。残りの 30 例の患者は 18 ヶ月以内に調査から脱落した。脱落理由は 7 例が転院、6 例は発作抑制効果不十分による中断、17 例は有害事象による脱落であった。有害事象で TPM を脱落した 17 例の内訳は、7 例は眠気、6 例はうつ状態、2 例は拒食、2 例は喚語困難を含む認知機能障害であった。体重減少を理由とした中断はなかった。

表 1 に 78 例の患者の患者背景を示した。IQ 50 以上の群では 50 未満の群に比べ、有意に 18 ヶ月で TPM の投与量が少なく、てんかん発症年齢が高く、TPM 開始時の体重が高く、ゾニサミド併用が少なかった。その他の項目で 2 群間での有意差はみられなかった。

5.2 TPM 開始後の経過

表 2 に 18 ヶ月の TPM 投与量および 1, 6, 12, 18 ヶ月後の体重・BMI の変化を示した。全患者の体重変化の平均値は、1 ヶ月後は-0.6kg (TPM 開始時から-0.8%), 6 ヶ月後は-1.6kg (TPM 開始時から-2.1%), 12 ヶ月後は-2.2kg (TPM 開始時から-2.7%), 18

ヶ月後は-1.9 kg (TPM 開始時から-2.5%) であった. 6, 12 ヶ月後の体重は開始前から有意に減少し ($p < 0.001$), 12 ヶ月後の体重は 6 ヶ月後から有意な変化を示さず ($p = 0.101$), 18 ヶ月の体重は 12 ヶ月後から有意な変化を示さなかった ($p = 0.382$). 1 ヶ月後の体重変化は, IQ 50 以上の群と IQ 50 未満の群で有意差はなかったが, 6, 12 および 18 ヶ月後の体重変化は, IQ 50 以上の群が IQ 50 の群に比較し有意に減少していた.

5.3 1 ヶ月後の体重減少とその後の体重減少の相関関係

図 1 に 1 ヶ月後の体重変化と 6, 12, 18 ヶ月後の体重変化の散布図を示した. 1 ヶ月後の体重変化と 6, 12, 18 ヶ月後の体重変化が相関するかを見るため単回帰分析を行ったところ, 1 ヶ月後の体重変化はそれぞれ, 6 ヶ月後 ($\beta = 0.56, p < 0.001$), 12 ヶ月後 ($\beta = 0.49, p < 0.001$), 18 ヶ月後 ($\beta = 0.44, p < 0.001$) の体重変化とそれぞれに有意に相関していた. 1 ヶ月後に 1kg 以上体重が減っていた症例 30 例のうち, 12 ヶ月後は 21 例 (70%), 18 ヶ月後は 20 例 (66.7%) で 3kg 以上体重が減少していた. 1 ヶ月後の体重変化により 6, 12, 18 ヶ月後の体重変化が予測し得ることが示された.

5.4 各知的障害別の体重・BMI 変化

図 2 に各知的障害における 18 ヶ月間の体重・BMI 変化を示した。78 例の患者のうち 34 例 (43.6%) は知的障害なし・軽度知的障害, 16 例 (20.5%) が中等度知的障害, 12 名 (15.4%) が重度知的障害, 16 名 (20.5%) が最重度知的障害であった。

知的障害が軽い群ほど体重・BMI 減少が大きい傾向が見られた。知的障害なし・軽度知的障害の群の 12, 18 ヶ月の体重・BMI 減少は, 最重度知的障害の群よりもより有意に大きかった (体重 : $p = 0.012, 0.001$, BMI : $p = 0.001, 0.001$)。また, 知的障害なし・軽度知的障害の群の 18 ヶ月の体重・BMI 減少は, 重度知的障害の群よりも有意に大きかった (体重 : $p = 0.003$, BMI : $p = 0.001$)。しかし, 他の 2 つのグループ間の比較では, 統計的有意差は見られなかった。

知的障害なし・軽度知的障害の群の体重・BMI は, 18 ヶ月間を通して 6 ヶ月ごとに有意に減少し続けた。一方, 中等度および重度知的障害群の体重・BMI は, 12, 6 ヶ月後までは有意に減少し, その後, 投与開始時の体重に戻る傾向を示した。最重度精神遅滞の群の体重・BMI は, 18 ヶ月間を通して有意な変化を示さなかった。

5.5 TPM の発作抑制効果

18 ヶ月後で TPM の有効性について評価を行い、結果を図 4 に示した。発作消失が 23 例 (29.5%), 50%以上発作が減少した有効が 13 例 (16.7%), 25%以上 50%未満発作

が減少したやや有効が 23 例 (29.5%), 25%未満の発作頻度減少であった変化なしが 13 例 (16.7%) であった. 以上まとめると, 50%以上の発作減少を認めた症例の割合 (responder rate)は発作消失例と有効例を合わせ 50.0%であり, 66.7%の症例で 25%以上発作が減少していた.

TPM の発作抑制効果を予測するため, 目的変数を発作抑制効果 (発作消失、有効、やや有効、変化なし)、説明変数を性別, TPM 開始時の年齢, てんかん発症年齢, TPM 開始時までに使用した抗てんかん薬数, 併用抗てんかん薬数, 知的障害の程度 (知的障害なし・軽度知的障害, 中等度知的障害, 重度知的障害, 最重度知的障害) とするロジスティック回帰分析を行った. 結果, 発作抑制効果の予測因子となったのは TPM 開始時までに使用した抗てんかん薬数 (オッズ比 [OR] 1.49, $p = 0.016$, 95%信頼区間 [confidence interval : CI] -0.518-0.173) のみであった.

図 3 にこれまで使用した抗てんかん薬数と 18 ヶ月後での発作抑制効果について関係を示した. 使用した抗てんかん薬数が多いほど, 発作消失, 有効の割合が減り, 変化なしが増加する. 1 剤のみの使用で TPM を投与された患者は 80%以上が発作消失したのに対し, 8 剤以上抗てんかん薬が使われた患者で発作消失した例は本研究では見られなかった.

5.6 TPM の体重減少の予測因子

表 3 に 18 ヶ月の体重変化に影響を及ぼす因子を同定するため行った単回帰および重回帰解析の結果を示した。まず目的変数を 18 ヶ月後の体重変化とし、説明変数を性別, TPM 開始時の年齢, てんかん発症年齢, TPM 開始時の BMI, 18 ヶ月後の TPM の用量, これまでに使用した抗てんかん薬数, TPM 開始時の併用抗てんかん薬数, カルバマゼピンの併用有無, フェニトインの併用有無, レベチラセタムの併用有無, クロバザムの併用有無, クロナゼパムの併用有無, ガバペンチンの併用有無, ラモトリギンの併用有無および知的障害の程度（知的障害なし・軽度知的障害, 中等度知的障害, 重度知的障害, 最重度知的障害）, 発作抑制効果（発作消失, 有効, やや有効, 効果なし）として単回帰分析を行った。結果, TPM 開始時の BMI ($\beta = -0.430, p < 0.001$), 18 ヶ月後の TPM の用量 ($\beta = 0.278, p = 0.0149$), および知的障害の程度 ($\beta = 0.410, p < 0.001$) の 3 つが体重減少と関連した。これらの 3 つの変数を, 重回帰分析の説明変数として同じく 18 ヶ月時の体重変化を目的変数とする重回帰分析を行ったところ, TPM 開始時の BMI ($\beta = -0.322, p = 0.002, 95\%$ 信頼区間[CI] $-0.511-0.144$), および知的障害の程度 ($\beta = 0.274, p = 0.011, 95\%$ CI $0.318-2.338$) の 2 要素が関連を示し, 18 ヶ月後の TPM の用量は有意な関連を示さなかった ($p = 0.113$)。

6 考察

6.1 結果のまとめ

本研究により、てんかん患者の TPM による体重減少は開始時の BMI および知的障害の程度と相関することが示された。従来の報告通り TPM 開始時に BMI が高いことが体重減少の危険因子であることが確認され、^{11,25} 知的障害が軽い群で体重減少が大きくなる傾向が明らかになった。一方、TPM の用量、バルプロ酸ナトリウム、ゾニサミドなど他の抗てんかん薬との併用や発作抑制効果とは相関していなかった。BMI 高値と TPM による体重減少の関連は過去にも報告されているが、知的障害が軽いことが TPM による体重減少の危険因子となるという報告はこれまでになく、本研究により初めて示された。また副次的解析により、TPM 開始 1 ヶ月後の体重減少の程度によりその後の体重減少を予測可能であることが示された。体重減少は慢性期の副作用であり治療早期には気付かれず、TPM が発作に有効と判明した後に中止せざるを得ないことがある。TPM 開始前に知的障害の程度を確認し、投与初期の体重変化に留意することが予期しない体重減少を避ける上で有用と考えられた。

6.2 TPM による体重減少と知的障害の程度が関連する原因について

TPM による体重減少と知的障害の程度が関連する原因として、1) 患者の食事摂取量

に対する介護者の関与と 2) 患者の活動性による影響が考えられた。

6.2.1 患者の食事摂取量に対する介護者の関与

一般に知的障害を有する方への食事調整は介護者の果たす役割が大きく,³² 介護者への介入で健康状態が改善したという報告もある。³³ 本研究では, TPM 開始前に TPM による副作用として体重減少が生じうるという情報を介護者に提供している。また観察期間中に通院の度に体重を測定している。IQ 50 未満の患者群では, この情報をふまえ介護者が患者の食事摂取量を増やし, 体重減少を防ぐことができた可能性がある。一方, IQ 50 以上の患者群では, 患者が自ら食事摂取量を調整するため, 介護者の介入を受けず体重が減少したと考えられる。つまり TPM による体重減少は, 食事量の厳格な調整によって軽減できる可能性がある。

6.2.2 患者の活動性による影響

TPM による体重減少に食欲低下のみならず, エネルギー消費効率 (得られるエネルギー量 / 摂取エネルギー量) の低下が関連していることがラットを用いた動物実験で報告されている。¹⁵ TPM 投与開始から 1 年程経過し, 食欲低下が回復した後にも体重は減り続けることが報告されており,¹³ このエネルギー消費効率の低下が影響していると考えられている。一般に知的障害が重くなると活動性が低下し, 自ら動くこと

が少なくなると言われている.³⁴ このため、知的障害が重い患者群は活動性が低く、TPM によるエネルギー消費効率に対する影響を受けづらくなり、体重が減少しない可能性もある。

6.3 TPM の用量と体重減少の関連

本研究では、TPM による体重減少は TPM の用量と関連がなかったが、両者の関連については相反する報告がある。¹⁴ TPM 200mg 以上の高用量群の方が、100mg 以下の低用量群より体重減少の程度が大きいことが報告されている。^{19, 20} しかし、これらの既報告では単回帰分析による検討しか行っていない。本研究では単回帰分析に加えて重回帰分析も行っているので、結果の信頼性は本研究の方が高いと言える。また本研究では、対象がてんかん患者のみで、TPM 100mg 未満の低用量を服用する患者がほとんどいなかったことも結果に影響した可能性がある。

6.4 体重を変化させる他の抗てんかん薬を併用することの影響

バルプロ酸ナトリウムは体重を増加、^{16, 31} ゾニサミドは体重を減少させる薬剤であり、^{36, 37} 過去にはゾニサミドの併用がバルプロ酸ナトリウムの体重増加を抑えたことが報告されている。³¹ バルプロ酸ナトリウムおよびゾニサミドの併用が TPM による

体重減少に影響する可能性も予測したが、本研究ではこれらの併用が TPM による体重減少には影響していなかった。TPM による体重減少はバルプロ酸ナトリウムによる体重増加やゾニサミドによる体重減少と比較し、その作用が強いのかもしれない。

6.5 TPM 開始 1 ヶ月後の体重を測定する意義

本研究により TPM 開始 6, 12, 18 ヶ月後の体重減少が 1 ヶ月後の体重減少と関連することが示され、1 ヶ月後の体重減少によりその後の減少の程度が予測できることが示唆された。TPM による体重減少は開始 6 ヶ月以内に明らかになり、3 ヶ月後の体重減少がその後の体重減少と関連したという報告もあるが、¹³ 今回の結果はこうした既報告よりも早い 1 ヶ月後に予測できる可能性を示している。TPM を内服する場合、開始 1 ヶ月後から体重を測定することで、早期に体重減少を予測し、介入することが可能であると考えられた。

6.6 TPM の発作抑制効果と体重減少との関連

本研究では 50%以上の発作減少を認めた症例の割合 (responder rate) が 50%であり、過去の報告とほぼ同様の結果であった。³⁸ また、TPM 開始前に使用した抗てんかん薬が多くなると、発作抑制率が下がる傾向がみられたが、これも過去の報告と同じ結果

であった.^{3, 4} しかし, 7 種類の抗てんかん薬の服用歴のある患者でも発作消失した例が 1 例存在した. TPM はナトリウムチャネル抑制, L 型カルシウムチャネル抑制, AMPA 受容体機能抑制など多彩な作用機序を持っており,⁸ 薬剤抵抗性の症例でも投与する価値がある薬剤である.

一方, 発作抑制と体重減少については関連がなかった. TPM による体重減少のメカニズムは正確には分かっておらず, 前述の食欲低下とエネルギー消費効率の低下以外に, adiponectin の増加や leptin の低下といったホルモンによる影響が想定されている.^{16, 17, 35} しかし, いずれの研究も統計学的有意差がなく, 結論は出ていない. 発作抑制と体重減少は独立して生じることが予想され, 治療においては発作抑制の程度に関わらず体重減少に注意すべきである.

6.7 本研究の限界点

本研究には 4 つの限界点がある. 本研究は前向き研究であるが, 1) 対象人数が少ない点がまず挙げられる. 次に, 2) 18 ヶ月以内に内服を中断した患者を除外した点も限界点である. 除外した患者の中には, 体重減少の危険因子である拒食や抑うつを呈した患者が含まれおり, これら体重減少の **high risk** 患者について除外したことで結果に影響が出た恐れもある. また, 3) 抑うつや **mental slowing** など認知機能低下の要因

について検討していない点も限界点として挙げられる。本研究では, TPM によって明らかな抑うつや認知機能低下を来した患者は 18 ヶ月以内に投与中止となっているが, 内服中止に至らない程度の軽度の抑うつや認知機能低下などが体重減少に影響した恐れもあり, 今後さらなる検討が必要である。本研究では, 4) 食事量や対象者の食事動作自立度、摂食嚥下機能等, 食事摂取全般のデータが欠如しており, 体重変化に対する施設ケア, 家族ケア, 自己ケアに差があるかについても差があるか示せなかった。今後の研究ではこれら点も事前に調査するべきである。

7 今後の研究の発展性

本研究の限界点でも述べたように、TPM による抑うつや認知機能低下が体重減少と関連するか否かを明らかにすることが次の課題である。TPM は海外ではダイエットのために使用されているが、抑うつや認知機能低下が体重減少に関与しているのであれば、減量を目的とした投与は推奨されない。今後、The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) や Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) などの抑うつ評価尺度や簡易な認知機能検査を用いた評価が必要である。

TPM の重大な慢性期副作用に尿路結石がある。⁹ TPM には炭酸脱水酵素阻害作用があり、結石を生成しやすいと言われている。発現率は約 5%前後と報告され、特に小児でリスクが高いことが示唆されている。^{39, 40} 小児で多い理由として、意志の疎通が難しく、十分な尿量確保のため適正な水分補給を維持することが難しい患者が含まれることが挙げられる。⁴⁰ 知的障害のある患者における TPM による尿路結石の出現率を調査した報告はないが、小児と同じく適切な水分補給を維持するのが難しい患者が含まれるので、結石のリスクは知的障害がない患者よりも高い可能性がある。今後、TPM による尿路結石についても知的障害の影響を調査する研究を行っていく必要がある。

本研究では知的障害が重いと TPM による体重減少のリスクが減ることが示されたが、

ペランパネル⁴¹ やガバペンチンなどによる体重増加に関してもこれまで報告がない。

これら他の抗てんかん薬による体重増加も知的障害が影響するか否か、精神症状や

認知機能も同時に評価しつつ調査を行い、研究を発展させたい。

8 結論

本研究により, TPM 投与中の体重減少が BMI だけでなく, 知的障害の程度によって異なることが示され, 知的障害が重い患者で体重が維持される傾向が明らかになった. TPM による体重減少は, 介護者の食事調整および低活動性によって弱まる可能性があると考えた. また TPM 投与 6, 12, 18 ヶ月後の体重減少は 1 ヶ月後の体重減少と相関しており, TPM 投与 1 ヶ月後の体重減少からその後の体重減少を予測することが可能と考えた. TPM による体重減少は, TPM の用量やバルプロ酸ナトリウムやゾニサミドなど体重変化を来す他の抗てんかん薬との併用, 発作抑制効果とは関連しないことが示された.

9 謝辞

本研究に際して、論文執筆、学会発表の細部にまで丁寧にご指導ご鞭撻頂きました東北大学大学院てんかん学分野准教授 神一敬先生先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究を初期からご支援頂き、論文の方向性の相談や図の作成方法の指導、学会での発表の機会を与えて頂き、日々熱心なご指導を賜りました、東北大学大学院てんかん学分野教授 中里信和先生に深く感謝申し上げます。また、両先生からは東北大学病院てんかん外来およびてんかんモニタリングユニットにおいて、てんかん症候学と脳波学を深く学ぶ機会を与えていただきました。ここに深謝致します。

また、東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野助教の藤川真由先生からは、研究・論文作成のために有益な助言を多くいただきました。ここに深謝致します。

本研究は湊病院北東北てんかんセンターセンター長兼名誉院長 兼子直先生から研究の構想、研究デザインから、症例収集に協力して頂いただけでなく、分析の方向性の指導など御指導頂きました。先生には論文作成のみならず、日常臨床、ひいては現在の湊病院北東北てんかんセンターのスタッフとして働かせて頂いていることにも深く感謝しております。また湊病院看護師 立川和裕先生をはじめとする湊病院のスタッフの皆さんの力もあり、研究結果をまとめることができました。

最後に、ご指導ご支援下さいました医局の先生方、秘書さん、ご協力頂いた全ての方

に心よりの感謝を述べ、謝辞とさせていただきます.

10 参考文献

1. Fisher R.S, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-472.
2. 日本てんかん学会てんかん実態調査検討委員会. 日本におけるてんかんの実態
日本でのてんかん患者数の推定. てんかん研究. 2010;27:408-411.
3. Kwan, P, Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-319.
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-54.
5. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*. 2004;62(1):23-7.
6. 大沼悌一, 久郷敏明, 武田明夫, ら. トピラマート (KW-6485) の難治てんかん
に対する後期第 II 相試験—漸増法による有効性, 安全性および至適用量の検討.
新薬と臨床. 2007;56:1659-1681.

7. Zhuo C, Jiang R, Li G, et al. Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):2535.
8. Maryanoff, BE, Costanzo, MJ, Nortey, SO, et al. Structure-activity studies on anticonvulsant sugar sulfamates related to topiramate. Enhanced potency with cyclic sulfate derivatives. *J. Med. Chem.* 1998;41(8):1315-43.
9. Donegan S, Dixon P, Hemming K, et al. A systematic review of placebo-controlled trials of topiramate: How useful is a multiple-indications review for evaluating the adverse events of an antiepileptic drug?. *Epilepsia.* 2015;56(12):1910-20.
10. Paravattil B, Wilby KJ, Turgeon R. Topiramate monotherapy for weight reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:9-14.
11. Alberici A, Borroni B, Manelli F, et al. Topiramate weight loss in migraine patients. *J Neurol Sci.* 2009;278:64-65.
12. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2003;17:781-791.

13. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res.* 2003;11:556-562
14. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, et al. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res.* 2011;95:189-199.
15. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, et al. Topiramate reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res.* 2000;8:656-663.
16. Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, et al. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure.* 2013;22(10):856-61.
17. Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, et al. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure.* 2013;22(10):856-61.
18. Hahn MK, Cohn T, Teo C. Remington, et al. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. *Clinical schizophrenia & related psychoses.* 2013;6 (4):186-96.
19. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in

- the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:1399-1410.
20. Ko YH, Joe SH, Jung IK, et al. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:169-175.
21. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003;11:722-733.
22. Scozzafava A, Supuran CT, Carta F. Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors: a literature and patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013;23:725-735.
23. Melville CA, Hamilton S, Hankey CR, et al. The prevalence and determinants of obesity in adults with intellectual disabilities. *Obes Rev.* 2007;8:223-230.
24. Alberici A, Borroni B, Manelli F, et al. Topiramate weight loss in migraine patients. *J Neurol Sci.* 2009;278:64-65.
25. Reiter E, Feucht M, Hauser E, et al. Changes in body mass index during long-term topiramate therapy in paediatric epilepsy patients--a retrospective

- analysis. *Seizure*. 2004;13:491-493.
26. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*. 2003;11:556-562.
27. Schreiner A, Stollhoff K, Ossig W, et al. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2009;119:304-312.
28. Melville CA, Hamilton S, Hankey CR, et al. The prevalence and determinants of obesity in adults with intellectual disabilities. *Obes Rev*. 2007;8:223-230.
29. Mikulovic J, Vanhelst J, Salleron J, et al. Overweight in intellectually-disabled population: physical, behavioral and psychological characteristics. *Res Dev Disabil*. 2014;35:153-161.
30. Tanamachi Y, Saruwatari J, Noai M, et al. Possible association between moderate intellectual disability and weight gain in valproic acid-treated patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1007-1014.
31. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.

32. Ruud MP, Raanaas RK, Bjelland M. Caregivers' perception of factors associated with a healthy diet among people with intellectual disability living in community residences: A Concept mapping method. *Res Dev Disabil.* 2016;59:202-210.
33. Curtin C, Bandini LG, Must A, et al. Parent support improves weight loss in adolescents and young adults with Down syndrome. *J Pediatr.* 2013;163(5):1402-8.
34. Hilgenkamp TI, Reis D, van Wijck R, et al. Physical activity levels in older adults with intellectual disabilities are extremely low. *Res Dev Disabil.* 2012;33:477-483.
35. Li HF, Zou Y, Xia ZZ, et al. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr.* 2009;98(9):1521-5.
36. Lagae L, Meshram C, Giorgi L, et al. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:341-346.
37. Shin JH, Gadde KM, Ostbye T, et al. Weight changes in obese adults 6-months after discontinuation of double-blind zonisamide or placebo

- treatment. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:766-768.
38. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD001417.
39. Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, et al. : Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome : an Italian multicentric study. *Epilepsy Res*. 2002;51:147-153.
40. Sarah M, Anthony H, Gregory L, et al. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children taking topiramate for seizures. *Epilepsia*. 2003;44:90.
41. Singh K, Shah YD, Luciano D, et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav*. 2016;61:41-45.

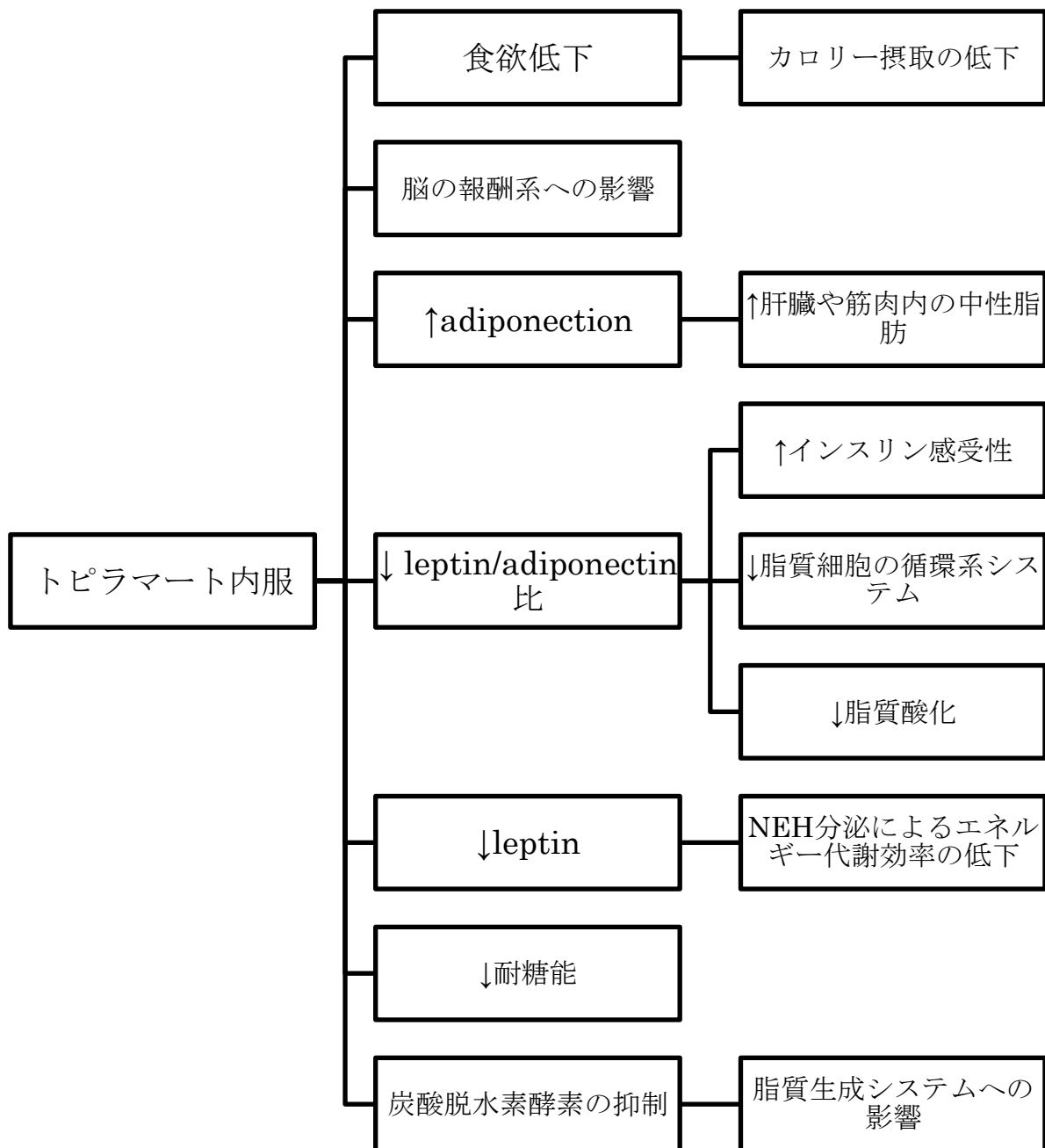


図 1 トピラマートによる食欲低下のメカニズム

文献 14 より，著者改変．

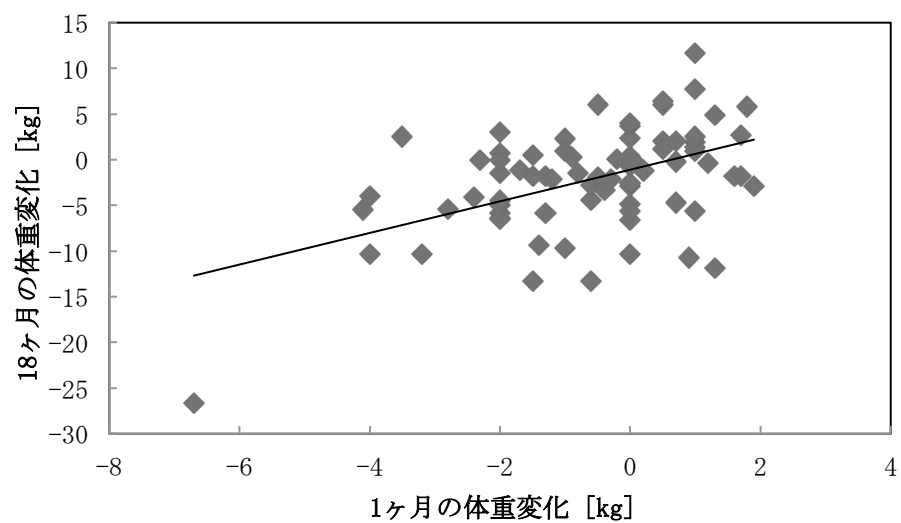
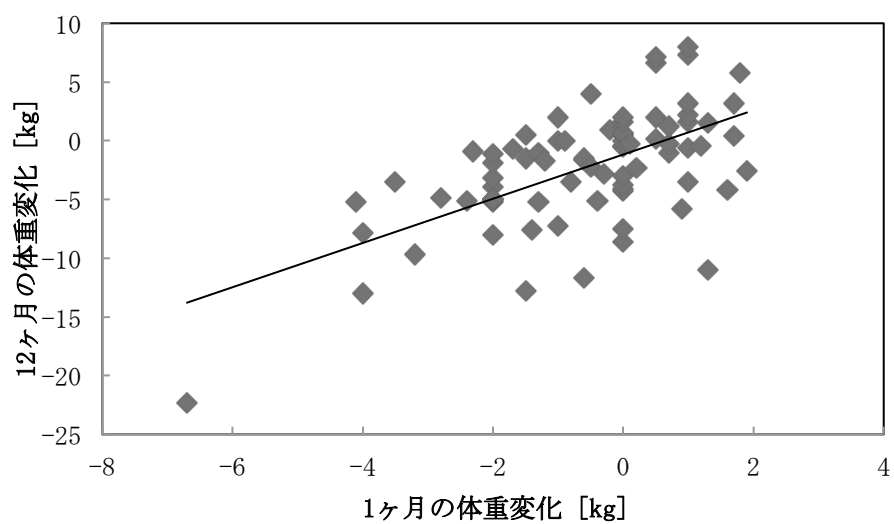
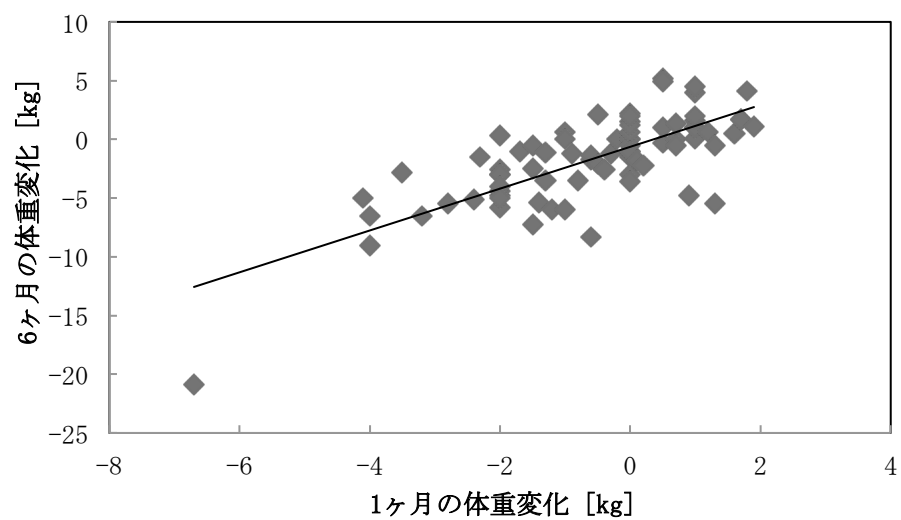


図 2：1 ヶ月後の体重減少が 6, 12, 18 ヶ月後の体重減少

図内の線は線形近似曲線を表している。

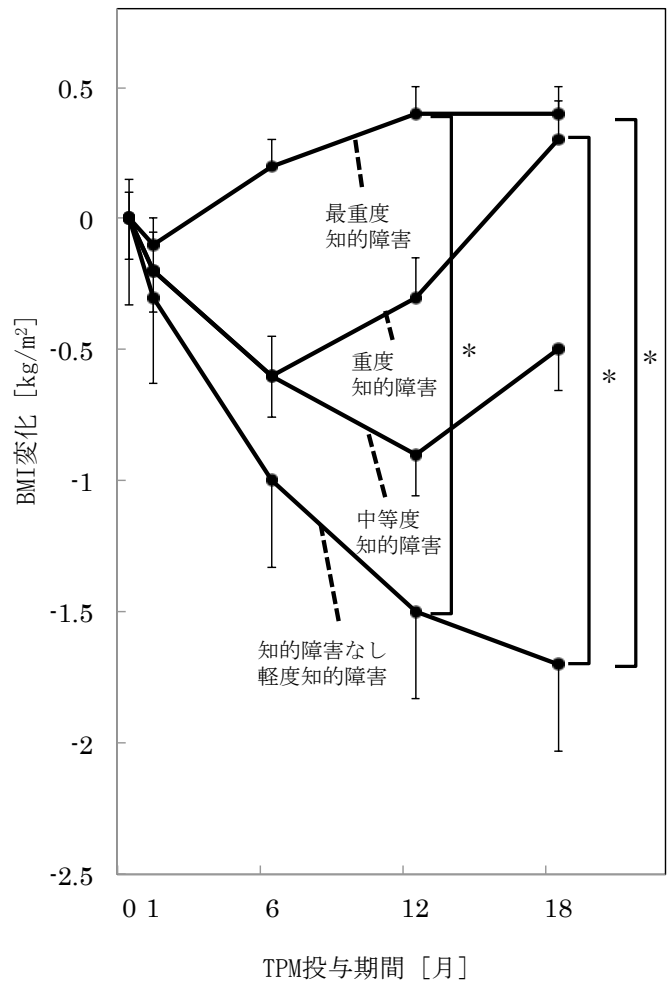
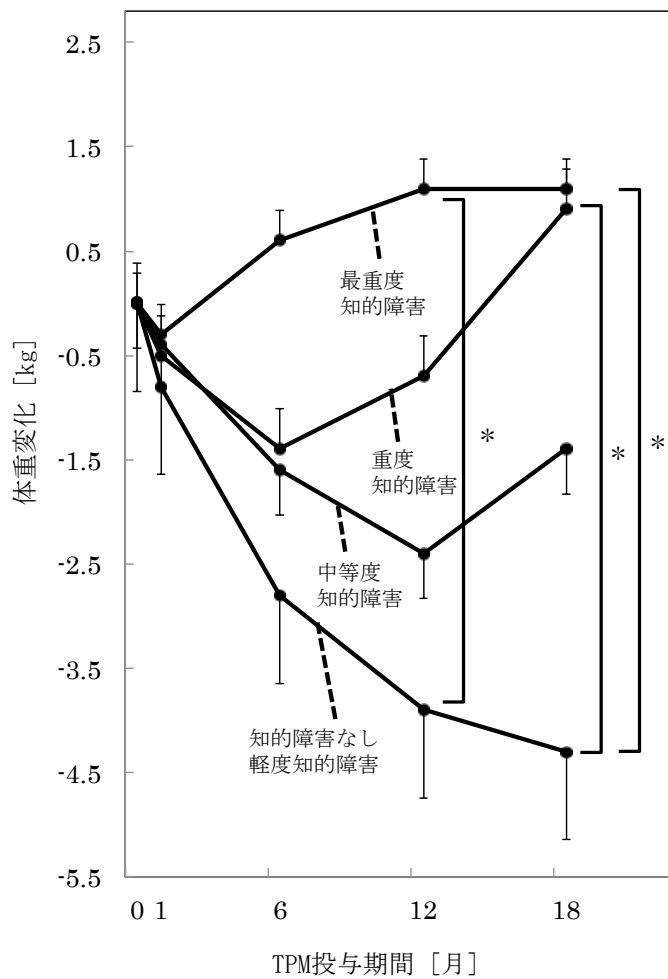


図 3： 各知的障害における 18 ヶ月間の体重・BMI 変化.

知的障害なし・軽度知的障害の群は, 18 ヶ月を通して有意に体重・BMI が減少し続けた. 一方, 中等度および重度知的障害群の体重は, 12 ヶ月, 6 ヶ月間までは有意に減少し, その後, 投与開始時の体重・BMI に戻る傾向を示した. 最重度精神遅滞の群の体重は, 観察期間の 18 ヶ月を通して有意な変化を示さなかった.

エラーバーは標準誤差を表している. * $p < 0.05$

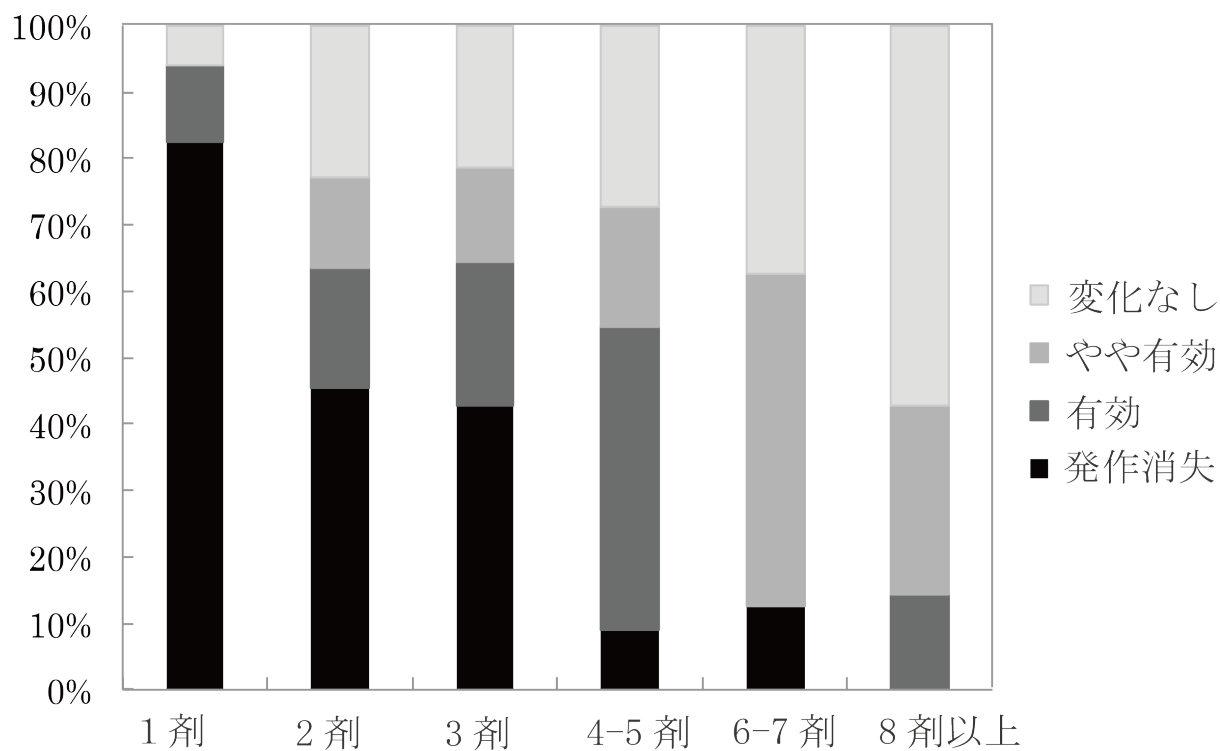


図 4：TPM 開始時まで使用した抗てんかん薬数と TPM の発作抑制効果

使用した抗てんかん薬数が多いほど、発作消失、有効の割合が減り、変化なしが増加する。1 剤のみの使用で TPM を投与された患者の 80%以上が発作消失したのに対し、8 剤以上抗てんかん薬が使われた患者で発作消失した症例は、本研究では見られなかった。

12 表

表 1 患者背景

	全患者 (n=78)	IQ 50 以上 (n=34)	IQ 50 未満 (n=44)	p value
女性	35 (44.9%)	18 (53.0%)	17 (38.6%)	0.211
TPM 開始時の年齢 (歳)	33.8 ± 13.6	35.6 ± 14.2	32.4 ± 13.1	0.408
てんかん発症発症 (歳)	14.1 ± 13.9	16.5 ± 13.1	12.1 ± 14.0	0.012*
罹患期間 (年)	19.2 ± 13.8	17.5 ± 14.2	20.6 ± 13.3	0.27
TPM 開始時の体重 (kg)	64.1 ± 19.1	68.5 ± 20.7	60.5 ± 17.2	0.036*
身長 (cm)	161.3 ± 10.1	163.2 ± 10.2	160.3 ± 10.0	0.102
TPM 開始時の BMI (kg/m ²)	24.4 ± 5.9	25.7 ± 6.5	23.4 ± 5.3	0.062
てんかん症候群				
特発性全般てんかん	2 (2.5%)	2 (5.9%)	0 (0%)	0.105
症候性全般てんかん	6 (7.7%)	0 (0%)	6 (13.6%)	0.026*
症候性部分てんかん	70 (89.7%)	32 (94.1%)	38 (86.4%)	0.604
TPM 開始時まで使用した抗てんかん薬数	3.2 ± 2.3	3.0 ± 2.1	3.4 ± 2.4	0.132
併用抗てんかん薬数	1.9 ± 1.0	1.7 ± 0.9	2.2 ± 1.1	0.182
併用抗てんかん薬				
バルプロ酸ナトリウム	45 (57.7%)	20 (58.8%)	25 (56.8%)	0.86
ゾニサミド	22 (28.2%)	5 (14.7%)	17 (38.6%)	0.021*
カルバマゼピン	30 (38.5%)	9 (26.5%)	21 (47.7%)	0.05
フェニトイン	11 (14.1%)	4 (11.8%)	7 (15.9%)	0.604
レベチラセタム	10 (12.8%)	6 (17.6%)	4 (9.1%)	0.265
クロバザム	9 (11.5%)	2 (5.9%)	7 (15.9%)	0.172
クロナゼパム	9 (11.5%)	4 (10.5%)	5 (11.4%)	0.956
ガバペンチン	6 (7.7%)	1 (2.9%)	5 (11.4%)	0.169
ラモトリギン	5 (6.4%)	4 (11.8%)	1 (2.8%)	0.092
その他抗てんかん薬	4 (5.1%)	1 (2.9%)	3 (6.8%)	0.431

データは平均 ± 標準偏差, もしくは n (%)で表記している. * $p < 0.05$

表 2 TPM 開始後の経過

	全患者 (n=78)	IQ 50 以上 (n=34)	IQ 50 未満 (n=44)	p value
18 ヶ月時の TPM の用量 (mg)	212.8 ± 107.0	178.0 ± 81.8	240.0 ± 117.0	0.010*
体重変化 (kg)				
1 ヶ月	-0.6 ± 1.6	-0.9 ± 1.8	-0.4 ± 1.4	0.179
6 ヶ月	-1.6 ± 3.8	-3.0 ± 4.6	-0.8 ± 2.8	0.013*
12 ヶ月	-2.2 ± 5.0	-4.1 ± 5.7	-0.7 ± 3.9	0.003*
18 ヶ月	-1.9 ± 5.7	-4.5 ± 6.1	0.1 ± 4.6	< 0.001*
BMI 変化 (kg/m ²)				
1 ヶ月	-0.2 ± 0.6	-0.3 ± 0.6	-0.1 ± 0.5	0.256
6 ヶ月	-0.6 ± 1.4	-1.0 ± 1.6	-0.3 ± 1.1	0.019*
12 ヶ月	-0.8 ± 1.9	-1.5 ± 2.1	-0.3 ± 1.5	0.003*
18 ヶ月	-0.7 ± 2.2	-1.7 ± 2.2	-0.3 ± 1.8	< 0.001 *

* $p < 0.05$

表 3 18 ヶ月時点の体重変化の予測因子

説明変数	単回帰分析	重回帰分析	
	<i>p</i> value	β	<i>p</i> value
女性	0.71		
TPM 開始時の年齢	0.249		
てんかん発症年齢	0.483		
TPM 開始時 BMI	< 0.001*	-0.322	0.002*
18 ヶ月時の TPM の用量	0.014*	0.162	0.113
18 ヶ月時の TPM の用量/体重	0.513		
TPM 開始時まで使用した 抗てんかん薬数	0.425		
併用抗てんかん薬数	0.311		
バルプロ酸ナトリウム併用	0.401		
ゾニサミド併用	0.177		
カルバマゼピン併用	0.511		
フェニトイン併用	0.123		
レベチラセタム併用	0.818		
クロバザム併用	0.189		
クロナゼパム併用	0.503		
ガバペンチン併用	0.667		
ラモトリギン使用	0.707		
知的障害の程度	< 0.001*	0.274	0.011*
発作抑制効果	0.227		

知的障害の程度は、知的障害なし・軽度精神遅滞、中等度精神遅滞、重度精神遅滞、

最重度精神遅滞の 4 群にて分類した。発作抑制効果は、変化なし、やや有効、有効、

発作消失の 4 群にカテゴリー分類し、分析を行っている。* $p < 0.05$